

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



DEUTSCHES  
PATENTAMT

②1 Aktenzeichen: P 30 12 136.9-41  
②2 Anmeldetag: 28. 3. 80  
④3 Offenlegungstag: 1. 10. 81  
④5 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 16. 2. 84

THE BRITISH LIBRARY  
13 MAR 1984  
SCIENCE REFERENCE  
LIBRARY

DE 30 12 136 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

Bauer, Kurt Heinz, Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE

⑦2 Erfinder:

Bauer, Kurt H., Prof. Dr.; Michaelis, Wolf-Ulrich, 7800  
Freiburg, DE

⑤6 Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene  
Druckschriften nach § 44 PatG:

DE-OS 26 48 119  
DE-OS 16 17 343  
DE-OS 14 92 841

⑤4 Verfahren zur Herstellung eines Granulats

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Granulats aus einem feinen oder mikrofeinen Wirkstoffträger, einem Wirkstoff und einer Lösung eines leicht löslichen Bindemittels, dadurch gekennzeichnet, daß man anstelle der Lösung des leicht löslichen Bindemittels und des Wirkstoffträgers einen mit dem Bindemittel überzogenen Wirkstoffträger und Wasser oder ein

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen mit Polyvinylpyrrolidon überzogenen Wirkstoffträger einsetzt.

Die Granulierung von Pulvergemischen wird in den verschiedensten Industriezweigen im großen Umfang angewandt. Durch eine Vorstufe der Granulierung von Gemischen unterschiedlicher Stoffe können verarbeitungstechnische Probleme wie ein Stauben und vor allem ein Entmischen oder Absetzen einzelner Komponenten aus dem Gemisch verhindert oder weitgehend verringert werden. Die in dieser Verfahrensstufe erhaltenen Granulate werden dann als solche oder als Ausgangsprodukte für das Stückigmachen wie Tablettieren, Brikkettieren, Prillieren und dergleichen angewandt.

Die durch die Granulierung erreichten Vorteile machen diese insbesondere für die pharmazeutische Industrie, für die chemische Industrie, insbesondere im Rahmen der Herstellung von Pesticiden und Waschmitteln, sowie in der Düngemittelindustrie außerordentlich interessant. In der pharmazeutischen Chemie werden die aus Wirkstoff(en) und Trägerstoff(en) und dergleichen aufgebauten Pulvergemische granuliert und das Granulat dann als solches als Füllung in Kapseln angewandt oder es wird einer Tablettierung oder Dragierung unterworfen. Pesticide, Waschmittel, Düngemittel und dergleichen kommen wegen der großen Gefahr des Staubens und den damit verbundenen Problemen hauptsächlich als Granulat auf den Markt.

Ein Pulvergemisch läßt sich nur dann einwandfrei granulieren, wenn es zumindest eine Substanz enthält, die eine ausreichende Klebewirkung auf die anderen Komponenten des Gemischs auszuüben vermag. Aufgrund dieser Tatsache entwickelten sich zwei Hauptverfahren für das Granulieren, nämlich,

- a) das zu granulierende Gemisch enthält eine als Kleber wirkende Substanz. Das Gemisch wird mit einer den Kleber lösenden und/oder quellenden Flüssigkeit angefeuchtet, granuliert und dann getrocknet; oder
- b) das zu granulierende Gemisch wird mit einer Kleber-Lösung oder -Suspension, in welcher der Klebstoff gequollen ist, vermischt, granuliert und getrocknet.

Beide Verfahren sind abhängig von der Löslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit der als Kleber wirkenden Substanz, was insbesondere bei der Verfahrensvariante a) von ausschlaggebender Bedeutung ist. Daneben spielt die Klebekraft bei beiden Verfahrensvarianten eine große Rolle, und bei der Verfahrensvariante b) ist noch das Entfernen des Lösungs- bzw. Quellmittels aus dem Granulat manchmal ein Problem. Bei einer pulverförmigen klebenden Substanz im zu granulierenden Gemisch

kann beim Anfeuchten des Pulvers mit dem Löse- oder Quellmittel die erforderliche Zeit bis zur ausreichenden Auflösung bzw. Anquellung des Klebstoffs zu verfahrenstechnischen Schwierigkeiten führen. Andererseits benötigt man bei der anderen Verfahrensvariante eine zusätzliche Verfahrensstufe mit der entsprechenden Anlage für die Bereitung einer Lösung oder Suspension des Klebstoffs, der dann gleichmäßig auf das Pulvergemisch verteilt werden muß.

Aus der DE-OS 14 92 841 ist die Herstellung poröser Agglomerate aus einem pulverförmigen Feststoff und einer flüssigen Phase bekannt. Bei Zusatz einer binderefreien Granulierflüssigkeit zu Pulvergemischen, wenn sich mindestens eine Substanz der Mischung in der Flüssigkeit löst, entstehen sogenannte Krustengranulate durch Trocknen unter Verfestigung der Flüssigkeitsbrücken zu kristallinen Krusten, die über Adhäsions- und Cohäsionskräfte die Teilchen zusammenhalten. Der gleiche Effekt wird erreicht, wenn zum Granulieren eine gesättigte Lösung des Granuliererguts, z. B. eine Zuckerlösung für das Granulieren von Zucker, benutzt wird. Auf diese Weise sollen sofort lösliche Agglomerate hergestellt werden, wie Brauner Zucker, Zuckerrohrsaft in trockener Form, Konfektprodukte wie Fondantmischungen, Pulvergemische für nicht-alkoholische Getränke, Weichmacher für Textilien auf Saccharosebasis oder dergleichen.

Aus der DE-OS 16 17 343 ist eine Trägermasse für Arzneimittel-Tabletten aus an sich üblichen Tabletten-Hilfsstoffen bekannt, die aus einem Gemisch von 1 bis 20 Gew.-% feindispersen Siliciumdioxid oder Aluminiumoxid und 98 bis 60 Gew.-% mindestens eines feinkörnigen indifferenten Füllstoffs, wie Stärke, wasserunlösliche Cellulosederivate, mikrokristalline Cellulose, Erdalkaliphosphate oder dergleichen und 1 bis 20 Gew.-% eines wasserlöslichen Bindemittels besteht, wobei diese Masse aus den entsprechenden Lösungen durch Sprühtrocknen erhalten wird.

Ausgehend von diesem Stand der Technik ist es Aufgabe der Erfindung, die Granulierung von Pulvern oder Pulvergemischen zu verbessern, wobei anstelle der Lösung des leicht löslichen Bindemittels nach dem Stand der Technik die gestellte Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst wird, daß man einen mit dem Bindemittel überzogenen Wirkstoffträger anwendet, so daß man für die Granulierung nur noch Wasser und/oder ein anderes Lösungsmittel als solches – im Gegensatz zu einer Bindemittellösung – benötigt.

Als Bindemittel bevorzugt man Polyvinylpyrrolidon, weil dieses nicht nur eine hohe Bindekraft besitzt, sondern sich auch sehr leicht in Wasser löst, da durch die Verteilung des Polyvinylpyrrolidons über die Oberfläche der Trägerteilchen sich eventuell durch Quellung bildende hochkonzentrierte zähe Diffusionsschichten nicht zu einer Verzögerung der Auflösung führen und damit bei kurzer Einwirkungszeit von Wasser seine ganze Bindekraft zu entfalten vermag. Als Bindemittel können natürlich auch andere in einem Lösungsmittel, insbesondere Wasser, leicht lösliche und gut klebende Substanzen wie Gelatine oder Gummi arabicum für die Herstellung der erfindungsgemäß angewandten Wirkstoffträger in Form des mit Bindemittel überzogenen (mikro)feinen Trägers verwendet werden.

Die Herstellung des Wirkstoffträgers kann dadurch geschehen, daß man in einer Wirbelschicht auf eine Trägersubstanz eine Lösung des Bindemittels aufspritzt. In der Wirbelschicht wird die Trägersubstanz mit der Bindemittellösung benetzt bzw. damit überzogen und gleich-

zeitig das Lösungsmittel entfernt, so daß man aus der Wirbelschicht den mit Bindemittel versehenen Wirkstoffträger austragen kann. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Trägersubstanz zusammen mit der Bindemittellösung sprühzutrocknen, z. B. indem man über eine Dreistoff-Düse in einen Sprühurm die Bindemittellösung, die Trägersubstanz und die zum Versprühen benötigte Luft einführt. Auch auf diese Weise erhält man ein trockenes Produkt, in dem die Trägersubstanz ganz oder teilweise mit Bindemittel umhüllt ist.

Nun wird erfindungsgemäß zur Herstellung eines Granulats der mit Bindemittel überzogene Wirkstoffträger zusammen mit Wirkstoffen unter Zusatz von Wasser oder einem anderen Lösungsmittel verwendet. Gegebenenfalls können noch weitere Trägersubstanzen und übliche Zusätze zugemischt werden. Die Wasserlöslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit des Bindemittels reichen für eine unmittelbare Granulierung des befeuchteten Pulvergemischs aus. Das Bindemittel entwickelt in dem Granulat eine hervorragende Bindekraft.

Von speziellem Interesse ist die Verwendung der (mikro)feinen, mit Bindemittel versehenen Wirkstoffträger zur Herstellung von Arzneimittel-Granulaten, wobei in dem zu granulierenden Gemisch der Wirkstoffträger oder zumindest ein Teil der Trägersubstanzen in Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffträgers angewandt wird. Die auf diese Weise erhaltenen Granulate lassen sich einwandfrei tablettieren und zerfallen nach Verabreichung in gewünschter Weise in den Körperflüssigkeiten.

Die auf die Trägersubstanz aufzubringende Bindemittelmenge hängt sowohl von der Trägersubstanz als solche als auch von den weiteren Komponenten des zu granulierenden Gemischs ab. Größenordnungsgemäß kann man sagen, daß man eine Bindemittelmenge von 5 bis 50%, vorzugsweise 20 bis 40%, auf die Trägersubstanz aufträgt.

Auch die Menge an bei der Granulierung anzuwendendem Wirkstoffträger hängt von vielen Faktoren ab, wie den Komponenten des zu granulierenden Gemischs, ob das Granulat als solches bereits ein Endprodukt ist oder lediglich das Ausgangsprodukt für eine Stückformung

oder dergleichen. Zur Herstellung von Arzneimittel-Granulaten kann man mit einem Anteil an Wirkstoffträger in der zu granulierenden Mischung entsprechend einer Bindemittelmenge von etwa 6 bis 50 Gew.-Teile – bezogen auf die zu granulierende Menge – rechnen, vorzugsweise etwa 12 bis 35 Gew.-Teile, wenn man einen Bindemittelgehalt des erfindungsgemäßen Wirkstoffträgers in etwa in der Mitte des obigen Bereichs zugrunde legt.

Bei der Herstellung des Wirkstoffträgers arbeitet man im allgemeinen mit einer wäßrigen Lösung mit einem Feststoffgehalt (Bindemittel) zwischen 5 und 50%, vorzugsweise zwischen 20 und 40%.

In dem erfindungsgemäß angewandten Wirkstoffträger, welcher für die Granulierung von Arzneimittelgemischen und anschließende Tablettierung des Granulats bestimmt ist, wird als Trägersubstanz ein übliches Material von Arzneimittelgemischen angewandt wie Stärke, Cellulose, Lactose, aber auch anorganische Verbindungen wie Dicalciumphosphat. Cellulose verwendet man vorzugsweise als Pulver mit einer mittleren Korngröße von 50 bis 200 µm, vorzugsweise 150 bis 300 µm. Das Dicalciumphosphat soll eine mittlere Korngröße von 5 bis 50 µm und die Lactose von 50 bis 300 µm, vorzugsweise 80 bis 150 µm, haben. Die verschiedensten Stärkearten sind geeignet wie Weizen-, Mais- oder Kartoffelstärke.

Als bevorzugtes Bindemittel dient ein Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht zwischen 10 000 und 90 000, vorzugsweise zwischen 25 000 und 30 000.

Nach der Erfindung wird die Kombination von Cellulose und Polyvinylpyrrolidon am meisten bevorzugt.

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele weiter erläutert.

Herstellung der Wirkstoffträger:

Die Herstellung des erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffträgers geschieht durch a) Sprühtrocknen einer Bindemittellösung auf dem jeweiligen Träger bzw. durch b) Beschichten des Trägers mit der Bindemittellösung in der Wirbelschicht.

Wirkstoff-träger	Verfahren	Träger Art	Menge		Bindemittel	
			Teile		Art	Menge Teile
A	a	Stärke	50		PVP	50
B	a	Stärke	95		PVP	5
C	a	Cellulose	70		PVP	30
D	a	Cellulose	70		8%ige Gummiarabicum-Lg	
E	b	Dicalciumphosphat	80%		PVP	20%
F	b	Lactose	95%		PVP	5%
G	b	Lactose	70%		Gelatine (50° C)	30%

Der wie oben hergestellte oder ähnlich aufgebaute Wirkstoffträger wurde nun zur Granulierung von Arzneimittelgemischen angewandt, wobei die Granulate dann tablettiert werden sollten.

#### Beispiel 1

Herstellung eines Granulats zur Tablettierung, wobei eine Tablette von 220 mg 100 mg Wirkstoff enthalten soll.

Granulat-Rezeptur:  
500 g Allopurinol  
190 g Wirkstoffträger  
200 g Lactose  
200 g Wasser

Tabletten-Rezeptur:  
640 g obiges Granulat  
200 g Malsstärke  
5 g hochdispers pyrogene Kieselsäure  
5 g Magnesiumstearat.

Der Wirkstoffträger bestand aus 80% Maisstärke und 20% Polyvinylpyrrolidon.

Allopurinol (H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol) und Wirkstoffträger sowie Lactose wurden homogen gemischt, dieses Vorgemisch mit Wasser angefeuchtet und die Masse durchgeknetet, durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 3 bis 4 mm gedrückt und dann bei 60° C getrocknet. Das trockene Granulat wurde durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm gesiebt und konnte nun zusammen mit Maisstärke, der Feindispersen Kieselsäure (»Aerosil 200«) und dem Magnesiumstearat der Tablettierung zugeführt werden. Der Bindemittelanteil, bezogen auf den gesamten Einsatz für Tablettierung, betrug in diesem Fall 3,5%.

#### Beispiel 2

0,1 g Digitalisalkaloid-Gemisch  
25 g Lactose  
15 g Wirkstoffträger C  
15 g Alkohol  
5 g Weizenstärke  
4,7 g Talkum  
0,2 g Magnesiumstearat

Der Wirkstoff war ein Diglotoxin/Glotoxingemisch 60:40, welches nach und nach portionenweise mit der Lactose vermischt wurde. Der Wirkstoffträger wurde diesem Vorgemisch zugesetzt und diese Mischung dann mit Alkohol – und nicht mit Wasser wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Digitalisglykoside – gleichmäßig angefeuchtet und durchgeknetet. Die Masse wurde durch ein 3 mm Maschen-Sieb gedrückt, in einem Trockenschrank der Alkohol verflüchtigt, das trockene Granulat auf <0,5 mm gesiebt und für die Tablettierung mit Weizenstärke, Talkum und Magnesiumstearat versetzt und auf Tabletten mit einem Gewicht von 50 mg verpreßt.

Der Bindemittelanteil dieser Masse betrug somit 9% Polyvinylpyrrolidon.

#### Beispiel 3

3,75 g Coffein  
7,5 kg Allylbarbitursäure  
18,75 kg Propyphenazon  
3,75 kg Wirkstoffträger  
5 kg Wasser  
0,45 kg Stearinsäure  
3 kg Kartoffelstärke

Coffein, Allylbarbitursäure, Propyphenazon und Wirkstoffträger, der in diesem Fall 50 Teile Polyvinylpyrrolidon auf 50 Teilen Cellulose war, wurden gemischt und dieses Vorgemisch mit Wasser angefeuchtet und gekne-

tet, durch ein Sieb 3 bis 4 mm Maschenweite gedrückt, bei 60° C getrocknet und auf 0,8 bis 1 mm gesiebt. Diesem Granulat wurde die pulverförmige Stearinsäure und die Kartoffelstärke zugesetzt und auf Tabletten von 250 mg verpreßt.

Berechnet auf das zur Tablettierung angewandte Produkt betrug der Bindemittelanteil 5% Polyvinylpyrrolidon.

#### Beispiel 4

Zur Herstellung einer Kapselfüllung wurde folgende Rezeptur angewandt:

0,636 kg Vitamin-A-Palmitat (fest, 500 000 I. E./g)  
0,440 kg Aneurin-Hydrochlorid  
0,660 kg Lactoflavin  
6,000 kg Nicotinsäureamid  
0,400 kg Calcipantothemat  
0,800 kg Vitamin B<sub>6</sub>  
0,115 kg Folsäure  
22,000 kg Ascorbinsäure  
8,000 kg Wirkstoffträger

Der Wirkstoffträger war in diesem Fall mit Gummi arabicum überzogenes Dicalciumphosphat 70:30. Das homogene trockene Gemisch obiger Stoffe wurde mit etwa 10 kg eines Wasser/Alkohol-Gemischs 70:30 angefeuchtet und durchgeknetet, durch ein Sieb von 2 bis 3 mm Maschenweite gedrückt und das Ganze im Vakuumtrockenschrank bei höchstens 35° C getrocknet, dann wurde durch ein Sieb von 0,8 bis 1 mm Maschenweite gesiebt, in das Granulat 0,949 kg Talkum homogen eingemischt und das Ganze in Stechkapseln für ein Füllgewicht von 100 mg abgefüllt.

In diesem Produkt betrug der Anteil an Gummi arabicum 6%.

#### Beispiel 5

3 kg Extr. Frangulae sicc. pulv.  
3 kg Extr. Rhei aquos. sicc. pulv.  
3 kg Extr. Sennae sicc. pulv.  
1 kg Wirkstoffträger

In diesem Fall war der Wirkstoffträger Dicalciumphosphat überzogen mit Gelatine (90:10).

Das Gemisch obiger Stoffe wurde mit 2,5 kg lauwarmem Wasser vorsichtig unter Vermeidung einer Überfeuchtung gemischt und geknetet. Die schwach feuchte Masse wurde durch eine 3 mm Lochscheibe gedrückt und das Zylindergranulat getrocknet.

Dieses Granulat kann zur Geschmacksmaskierung in üblicher Weise mit Zuckersirup dragiert werden.

simple, has a wide range of applns., and can be applied to chromatograms and tissue sections. Presence of detergents does not interfere with the process. The method can be used in clinical, biochemical and food chemical diagnostics, and can be varied so that both the total sugar content, and the single cpds. in the mixt., can be determined. (6pp)

**TOBI \*** B05 90-202288/27 \*DE 3942-114-A  
New isoquinoline:sulphonamide and naphthalene:sulphonamide cpds. - useful as vasodilators, cerebral vasodilators, antithrombotics and antitumour agents

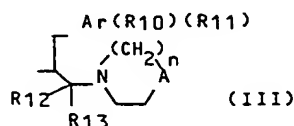
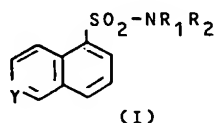
TOBISHI YAKUHIN KOG 10.04.89-JP-087868  
(28.06.90) C07d-217/02 C07d-233/64 C07d-295/12 C07d-401/12  
C07d-405/12 C07d-409/12

20.12.88 as 942114 (+ 30.3.89-JP-076419) (2101MD)

Bicyclic sulphonamides and their addn. and quat. salts are new: where Y = N, N-CH3 or CH; R1 = H, opt. substd. lower alkyl, formyl, halophenylpropargyl, opt. substd. aralkyl or opt. substd. phenyl; and R2 = -W-N(R3)-CH(R4)-(X)m-Ar(R5)(R6)(R7) (II) or (III); R3 = H, opt. substd. lower alkyl, formyl, halophenylpropargyl, opt. substd. aralkyl or opt. substd. phenyl or R3 + R1 = lower alkylene; R4 = H or lower alkyl; R5 = H, halogen, nitro, lower alkyl, opt. substd. hydroxyl, opt. N-substd. amino, opt. substd. carboxy, polyfluoro-lower alkyl, cyano, hydroxymethyl, methylthio, methylsulphonyl or methylsulphonyl; and R6 = H, halogen or lower alkoxy; or R5 + R6 = lower alkylenedioxy; R7 = H or lower alkoxy; X = vinylene or ethynylene; Ar = phenyl, naphthyl or heterocyclyl gp.; m = 1-3; W = lower alkylene, opt. substd. phenylene or opt. substd. phenylene-lower alkylene; R10 = H, nitro, opt. substd. amino, opt. substd. hydroxyl, lower alkyl or halogen or R10 + R1 = lower alkylene; R11 = H, hydroxyl or lower alkoxy; R12 = R13 = H or R12 + R13 = oxo; n = 1-3; A = CR14R15 or NR14; R14 = H, opt. substd. hydroxyl, opt. substd. phenyl, acryl, substd. carbonyl, opt. substd. alkoxycarbonyl, substd. carbamoyl, opt. substd. amino, arylsulphonyl, aralkylsulphonyl, aralkyl or heterocyclyl gp.; and R15 = H or lower alkyl; or R14 + R15 = alkylenedioxy or oxo.

USE/ADVANTAGE - Cpds. (I) are smooth vascular muscle relaxants, blood platelet aggregation inhibitors and inhibitors of kinases, e.g. protein kinase A, myosin light chain kinase, protein kinase C, calmodulin-dependent protein kinase II and phosphodiesterase dependent on cyclic adenosine monophosphate or amphetamine, with low cardiac activity. They can be used as vasodilators, to improve cerebral circulation, for the therapy or prophylaxis of thromboses and antitumour agents. Cpds. (I) have low toxicity, high organ specificity and high safety. (86pp Dwg.No.0/0)

C90-087506



**POLI \*** B07 90-202336/27 \*DE 3943-242-A  
Solid pharmaceutical compsns. with polymer coating - comprising cellulose deriv. and vinylic, acrylic, methacrylic or cyanoacrylic polymer

POLI IND CHIM SPA 23.12.88-IT-023075

A96 (A18) (28.06.90) A61k-09/36

22.12.89 as 943242 (367SV)

Solid pharmaceutical compsns. comprising one or more active ingredients and opt. conventional excipients are coated with a mixt. of at least one cellulose deriv. (I) and at least one vinylic, acrylic, methacrylic and/or cyanoacrylic homo- or copolymer (II).

USE/ADVANTAGE - The coating may mask the colour, smell or taste of the active ingredient(s), improve the stability of the compsns., improve the formulation properties of powder compsns., and/or modify the dissolution and release properties of the active ingredient(s). (8pp Dwg.No.0/0)

C90-087524

Omitted from an earlier page

**WOLF** B04 90-194873/26 = DE 3842-947-A  
Mfg. ester(s) of carboxy-alkyl-polysaccharide(s) - by reaction of corresp. alkali salts with alkylating agents in suspension, in presence of water but absence of strong acid or base

WOLFF WALSRÖDE AG 21.12.88-DE-842947

A11 G03 (28.06.90) \*EP-374633-A C08b-11/19 C08b-31/12 C08b-37

21.12.88 as 842947 (1712)

Esters (I) of carboxyalkyl polysaccharides (II) are produced by reaction of alkali salts of (II) with an alkylating agent (III) in suspension in a heterogeneous phase, in the presence of water, but in the absence of strong acid or strong base; (III) is a cpd. of formula RX (with R = alkyl or aralkyl; X = residue of anion).

Pref. alkali salt contains units of formula Sacch.-(O-(CH2)n-COOM)m (with M = alkali cation, esp. Na; n = 1 or 2; M = 0.2-3; Sacch.-O- = saccharide unit of a polysaccharide); esters have the formula (I) (with p = 0.2-8; m-p = at least 0.1); reaction is carried out in the presence of a catalyst; alkali salt is a cellulose starch or dextrin deriv.; (III) is dimethyl sulphate of MeCl; the suspending agent is a hydrocarbon, halogenated hydrocarbon or (III) itself.

USE/ADVANTAGE - (I) are starting materials for the prodn. of adhesives, thickeners, protective colloids and supported pharmaceutical prods. The invention provides a flexible process for the prodn. of (I) using simple and easily available alkylating agents, etc. and without redn. of mol. wt. by strong acids and bases. (4pp)

